

**REKAYASA PROSES SINTESIS PIPERONAL DARI KULIT LAWANG  
(*Cinnamomum culilawan* Blume) SEBAGAI PREKURSOR OBAT KANKER  
(*Modification of Synthesis Process of Lawang's Bark*  
(*Cinnamomum culilawan* Blume) as a Cancer Drug Precursor)**

**Immanuel Berly Delvis Kapelle<sup>1,4</sup>, Tun Tedja Irawadi<sup>2</sup>, Meika Syahbana Rusli<sup>3</sup>,  
Djumali Mangunwidjaja<sup>3</sup>, & Zainal Alim Mas'ud<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>TIP FATETA, Institut Pertanian Bogor,

<sup>2</sup>Kimia FMIPA, Institut Pertanian Bogor

<sup>3</sup>TIP FATETA, Institut Pertanian Bogor

<sup>4</sup>Kimia FMIPA, Universitas Pattimura

E-mail: berly\_mollucas@yahoo.com

Diterima 20 Oktober 2015, Direvisi 31 Maret 2016, Disetujui 7 Juni 2016

**ABSTRACT**

*Piperonal as a precursor of cancer drug (Curcumin analogues) can be synthesized from extract of lawang's bark (*Cinnamomum culilawan* Blume) with multiple stages, among others: isolation of essential oils, isolation safrole, safrole isomerization, and synthesis of piperonal. Essential oils were isolated from the bark of lawang (the water content of 46.2%) using a water distillation system with 1/3 volume of high boiler for five hours. Isolation of safrole from lawang bark oils was performed using NaOH solution and purified using reduced pressure distillation system at a temperature of 90-123°C / 1 mmHg. The safrole isomerization was undergone using alkali catalyst (KOH) without solvent at a temperature of 120°C for 8 hours. Oxidation of isosafrol was performed using KMnO<sub>4</sub> in acidic conditions using a KTF tween 80 at a temperature below 30°C, and purified using silica gel. Results of isolation yield 0.94% with 14 components were determined through GC-MS, including 67.35% eugenol, safrole 13.96%, 12.61% methyl eugenol, 4-terpineol 1.79% and 1.55%. The isolated safrole yield of 17.21% with purity testing and identification using FTIR, <sup>1</sup>H-NMR and GCMS confirmed the product was safrole. The isomerization obtained yield of 77.56% with GC analysis indicated compounds of cis-isosafrole and trans-isosafrole. The results of oxidation obtained yield of 65.63% with a purity of 100% by GCMS and the <sup>1</sup>H-NMR indicated the product is piperonal.*

*Keywords: Precursor of cancer drug, lawang oils, synthesis, piperonal, safrole*

**ABSTRAK**

Piperonal sebagai prekursor obat kanker (analog kurkumin) dapat disintesis dari ekstrak kulit pohon lawang (*Cinnamomum culilawan* Blume) dengan beberapa tahapan antara lain; isolasi minyak atsiri, isolasi safrol, isomerisasi safrol, dan sintesis piperonal. Minyak atsiri diisolasi dari kulit kayu lawang (kadar air 46,20%) menggunakan sistem destilasi air dengan volume 1/3 dari tinggi ketel selama lima jam. Isolasi safrol dari minyak kulit lawang dilakukan menggunakan larutan NaOH dan dimurnikan menggunakan sistem destilasi pengurangan tekanan pada suhu 90-123°C/1 mmHg. Isomerisasi safrol dilakukan menggunakan katalis alkali (KOH) tanpa pelarut pada suhu 120°C selama 8 jam. Oksidasi isosafrol dilakukan dengan menggunakan KMnO<sub>4</sub> dalam suasana asam dengan bantuan KTF tween 80 pada temperatur <30°C dan proses pemurnian menggunakan silica gel. Hasil isolasi minyak atsiri diperoleh minyak dengan rendemen 0,94% dengan 14 komponen yang diuji dengan GC-MS diantaranya eugenol 67,35%, Safrol 13,96%, metil eugenol 12,61%, 4-terpineol 1,79%, dan sineol 1,55%. Hasil isolasi safrol dengan rendemen 17,21% diuji kemurnian dan identifikasi menggunakan FTIR, <sup>1</sup>H-NMR dan GCMS menunjukkan produk merupakan safrol. Hasil isomerisasi diperoleh rendemen 77,56 % yang diuji

menggunakan GC terdiri dari *cis*-isosafrol dan *trans*-isosafrol. Hasil oksidasi diperoleh rendemen 65,63 % dengan kemurnian 100% berdasarkan GCMS dan data  $^1\text{H-NMR}$  menunjukkan produk merupakan piperonal.

Kata kunci: Prekursor obat kanker, minyak kulit lawang, sintesis, piperonal, safrol

## I. PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian yang paling sering terjadi dan semakin bertambah. Sifat resistensi terhadap obat yang digunakan semakin tinggi saat ini sehingga kebutuhan akan obat semakin bertambah. Kebutuhan akan obat kanker saat ini dapat dipenuhi dari berbagai sumber, diantaranya sintesis kimia, semi sintesis, tumbuh-tumbuhan, hewan dan mikroorganisme. Obat kanker dari bahan alam yang telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antikanker adalah kurkumin dari temulawak. Senyawa kurkumin merupakan serbuk berwarna kuning dari tanaman *Curcuma longa* (Linn) yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker (Xiang, Li, Yin, & Zhang, 2012; Moorthi & Kathiresan, 2013; Qian et al., 2015). Kurkumin sebagai senyawa kemopreventif yang bertujuan untuk memperlambat, memblokir atau mengembalikan proses karsinogenesis (Johnson & Mukhtar, 2007).

Ketersediaan bahan tersebut lebih baik dari kurkumin sehingga perlu dilakukan sintesis analog kurkumin yang telah diuji aktivitas sebagai antikanker (Anand, Chitra, Sonia, Kunnumakkara, & Aggarwal, 2008; Thomas et al., 2010; Zhang et al., 2011). Senyawa analog (homolog) kurkumin merupakan senyawa yang memiliki kemungkinan sifat farmakologis yang sama atau bahkan lebih baik bila dibandingkan dengan senyawa induk (Yang, Yue, Sing, & Pfeffer, 2013). Pengaruh aktivitas tersebut dipengaruhi oleh substituen dan struktur dari senyawa analog kurkumin. Berdasarkan data hubungan struktur aktivitas menunjukkan bahwa substituen yang memiliki sifat penarik elektron di cincin benzen yang memberikan efek farmakologi (Zhao et al., 2010).

Bahan alam yang memiliki cincin dioxolane yang bersifat sebagai penarik elektron serta memiliki aktivitas sebagai antikanker adalah piperine (Soliman, 2005; Bezerra et al., 2006). Safrol merupakan salah satu senyawa yang memiliki cincin dioxolina yang sama dan telah

digunakan sebagai prekursor obat MDMA (Stojanovska et al., 2013) dan MDP2P (Cox, Klass, Morey, & Pigou, 2006). Safrol terdapat dalam minyak kulit lawang dengan presentase 21,0% (Sastrohamidjojo, 2014).

Minyak kulit lawang merupakan salah satu minyak atsiri yang terdapat di wilayah Indonesia Timur khususnya Maluku dan Papua. Minyak kulit lawang diperoleh dari destilasi kulit kayu tanaman lawang (*Cinnamomum culilawan* Blume) dengan rendemen 1,49–3,80% (Ketaren, 1985). Pada proses pemisahan minyak kulit lawang menghasilkan dua produk yaitu eugenol dan safrol (Kapelle & Rosmawati, 2010). Safrol pada suhu kamar merupakan minyak yang tidak berwarna, tetapi dapat berubah menjadi kuning jika terkena sinar matahari, akan tetapi pada temperatur rendah safrol merupakan kristal berwarna putih, mempunyai bau sasafras dan rasa pedas (Villegas, Catalan, Venegas, Garcia, & Altamirano, 2011).

Safrol dapat dikonversi menjadi isosafrol dengan menggunakan reaksi isomerisasi. Isomerisasi safrol menjadi isosafrol menggunakan metode yang sama dengan isomerisasi eugenol menjadi isoeugenol. Isomerisasi eugenol menjadi isoeugenol dilakukan pertama kali oleh Tiemann pada tahun 1891 dengan menggunakan sistem KOH alkoholis. Isomerisasi safrol dapat dianalogkan dengan isomerisasi olefin, safrol akan mengalami perubahan struktur karena pengaruh basa, sehingga akan terjadi perpindahan ikatan rangkap dari rantai lurus ke arah mendekati cincin benzen dalam posisi terkonjugasi. Adanya penambahan molekul  $\text{H}_2\text{O}$  ke dalam reaksi akan berpengaruh terhadap kepolaran pelarutnya. Molekul  $\text{H}_2\text{O}$  akan lebih polar daripada etilen glikol, sehingga adanya molekul  $\text{H}_2\text{O}$  akan menurunkan kecepatan reaksi isomerisasi safrol. Karena air berpengaruh pada kecepatan reaksi, maka kondisi percobaan dilakukan dalam keadaan bebas air. Mekanisme reaksi isomerisasi melalui zat antara (*intermediate*) yaitu terbentuknya karbokation yang merupakan penentu laju reaksi (Sastrohamidjojo, 2004).

Proses oksidasi isosafrol menghasilkan piperonal merupakan reaksi oksidasi alkena, dimana produk yang dihasilkan tergantung pada kondisi reaksi dan struktur alkena yang digunakan. Reaksi oksidasi dilakukan dengan menggunakan  $\text{KMnO}_4$  sebagai pengoksidasi dalam sistem dua fasa yaitu air dan fasa organik, maka untuk meningkatkan reaksi ditambahkan katalis transfer fase (Sastrohamidjojo, 2004). Reaksi katalis transfer fasa berlangsung pada dua tahap, yaitu tahap pertama transfer satu reaktan dari fasa yang normal ke fasa yang kedua. Tahap yang kedua adalah reaksi antara reaktan yang ditransfer dengan reaktan pada fasa kedua dan reaksi akan berjalan terus menerus sampai tidak ada lagi reaktan yang akan ditransfer.

Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk menghasilkan piperonal dari tanaman kulit lawang (*Cinnamomum culilawan* Blume) sebagai prekursor obat kanker analog kurkumin dengan tahapan proses isolasi minyak atsiri dari tanaman lawang, isolasi safrol, isomerisasi, dan oksidasi.

## II. BAHAN DAN METODE

### A. Bahan dan Alat

Bahan yang akan digunakan pada penelitian ini antara lain: kulit tanaman lawang (*Cinnamomum culilawan* Blume), silika gel biru, kalium hidroksida, dietil eter, petroleum eter, asam asetat glasial, asam sulfat, diklorometana, metanol, natrium hidroksida, natrium sulfat anhidrat, polisorbitat (Tween 80), kalium permanganat, kertas saring Whatman 42, indikator universal, akuades.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain satu set alat penyulingan minyak atsiri, alat refluks, *hot plate*, spektrofotometer inframerah, kromatografi gas spektrometri massa (GC-MS), evaporator Buchi, spektrofotometer HNMR dan alat gelas.

### B. Metode Penelitian

#### 1. Destilasi minyak atsiri

Kulit pohon tanaman lawang yang diperoleh dari pohon dengan umur  $\pm 6$  tahun dipotong sepanjang satu cm kemudian ditimbang sebanyak 1000 g. Ketel penyulingan diisi air hingga melebihi batas saringan, kulit lawang yang telah dirajang dimasukkan dan diletakkan

di atas saringan. Setelah semua siap, ketel penyulingan ditutup dan dipanaskan menggunakan *hot plate*. Pada tahap selanjutnya air yang menguap akan membawa partikel-partikel minyak dan keluar dalam bentuk uap yang kemudian dialirkan melalui pipa ke alat pendingin. Di dalam alat pendingin terjadi pengembunan dan uap air yang bercampur minyak akan mencair kembali. Selanjutnya dialirkan ke alat pemisah untuk memisahkan minyak atsiri dari air. Jika hasil pemisahan belum terpisah dengan baik maka dilakukan pemisahan ulang. Penyulingan dilakukan selama 5 jam. Minyak yang dihasilkan dikumpulkan lalu dianalisis komponen penyusunnya dengan menggunakan GCMS.

#### 2. Isolasi safrol

Ke dalam erlenmeyer ukuran 1 L dimasukkan 137,42 g (125 mL) minyak kulit lawang dan ditambahkan 40 g NaOH dalam 300 mL akuades. Campuran diaduk sampai terbentuk dua lapisan, dan kemudian lapisan atas dipisahkan. Lapisan bawah diekstraksi dua kali dengan 100 mL petroleum eter dan ditambahkan pada lapisan atas, selanjutnya dicuci dengan aquades hingga netral dan dikeringkan dengan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrat. Petroleum eter dipisahkan menggunakan evaporator dan dilakukan destilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan kromatografi gas dan struktur ditentukan dengan  $^1\text{H-NMR}$  dan IR.

#### 3. Isomerisasi safrol

Ke dalam labu leher tiga ukuran 500 mL yang telah dilengkapi dengan pengaduk magnet, termometer, pendingin bola dan tabung yang berisi gel biru dimasukkan 71,56 g (0,44 mol) safrol dan 50 g (0,89 mol) KOH. Campuran direfluks pada suhu  $120^\circ\text{C}$  selama 6 jam, didinginkan, kemudian ditambahkan 250 mL akuades. Larutan kemudian diekstrak dengan dietil eter. Hasilnya dikeringkan dengan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrous dan dietil eter, dipisahkan menggunakan evaporator dan dilakukan destilasi dengan pengurangan tekanan. Kemurnian diuji dengan GC dan struktur ditentukan dengan FTIR dan  $^1\text{H-NMR}$ .

#### 4. Sintesis piperonal

Ke dalam labu leher tiga 250 mL dimasukkan 2,97g isosafrol (0,02 mol), 100 mL akuades, 2 mL

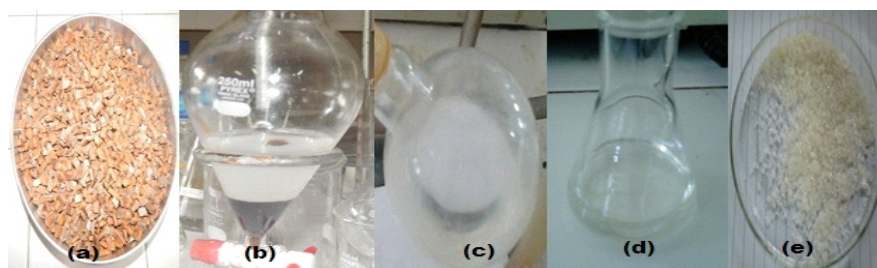
asam asetat glacial, 15 mL asam sulfat 50%, 100 mg twin 80 dan 100 mL diklorometan. Selanjutnya padatan  $\text{KMnO}_4$  sebanyak 9,79 g (0,062 mol) ditambahkan sekitar 500 mg setiap menit, suhu dipertahankan di bawah  $30^\circ\text{C}$  dengan menempatkan dalam penangas es. Setelah  $\text{KMnO}_4$  ditambahkan, labu dipanaskan perlahan-lahan pada suhu  $40^\circ\text{C}$  sampai warna ungu  $\text{KMnO}_4$  hilang (15 menit), kemudian larutan didinginkan selama beberapa menit dan terbentuk endapan  $\text{MnO}_2$ . Endapan  $\text{MnO}_2$  kemudian disaring menggunakan silika gel. Larutan hasil pemisahan kemudian dituangkan kedalam corong pisah dan kedua lapisan dipisahkan. Lapisan air (lapisan atas) diekstrak dengan diklorometan (2 x 30 mL). Semua lapisan organik digabung, kemudian dicuci dengan 2 x 30 mL akuades. Lapisan organik dikeringkan dengan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrous, disaring

dan dievaporasi. Ke dalam residu hasil evaporasi ditambahkan larutan  $\text{NaOH}$  20% dan campuran diaduk selama 30 menit. Selanjutnya campuran diekstrak dengan diklorometan, dicuci dengan akuades, dikeringkan dengan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidrous dan dievaporasi kembali. Rekristalisasi dilakukan dengan menggunakan pelarut methanol. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan GC, FTIR, dan  $^1\text{H-NMR}$ .

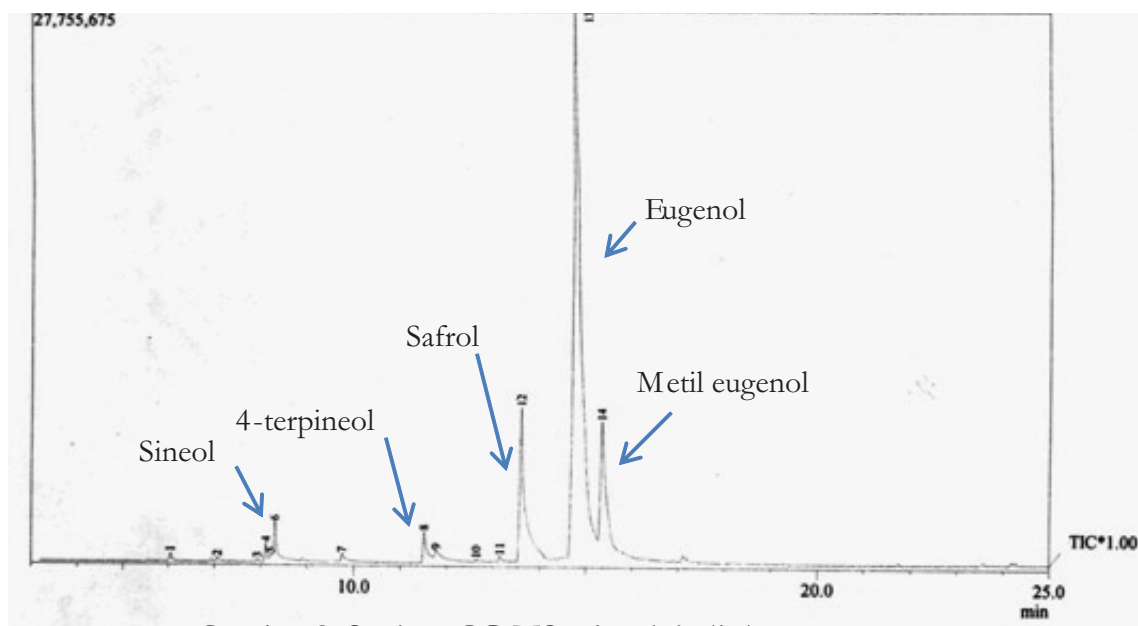
### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Isolasi Minyak Atsiri dari Kulit Lawang

Rendemen minyak kulit kayu lawang (Gambar 1a) yang didestilasi dengan air selama 5 jam sebesar 0,94%. Menurut Ketaren (1985) minyak



Gambar 1. a. Kulit pohon lawang, b. Minyak lawang, c. Safrol, d. Isosafrol, e. Piperonal  
*Figure 1. a. Lawang bark, b. lawang oil, c. Safrole, d. Isosafrol, e. Piperonal*



Gambar 2. Spektra GC-MS minyak kulit lawang  
*Figure 2. GCMS spectra of cullilawan oils*



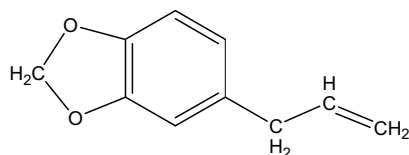
kulit lawang diperoleh dari destilasi uap kulit kayu lawang adalah sebesar 1,49 - 3,80%. Rendemen yang diperoleh rendah disebabkan karena bahan baku yang digunakan masih dalam kondisi basah dengan kadar air 46,20%. Hasil identifikasi minyak kulit lawang menggunakan GC-MS diperoleh 14 komponen dengan data presentasi kemurnian: eugenol 67,35%, safrol 13,96%, metil eugenol 12,61%, 4-terpineol 1,79% dan sineol 1,55% (Gambar 2).

## B. Isolasi Safrol

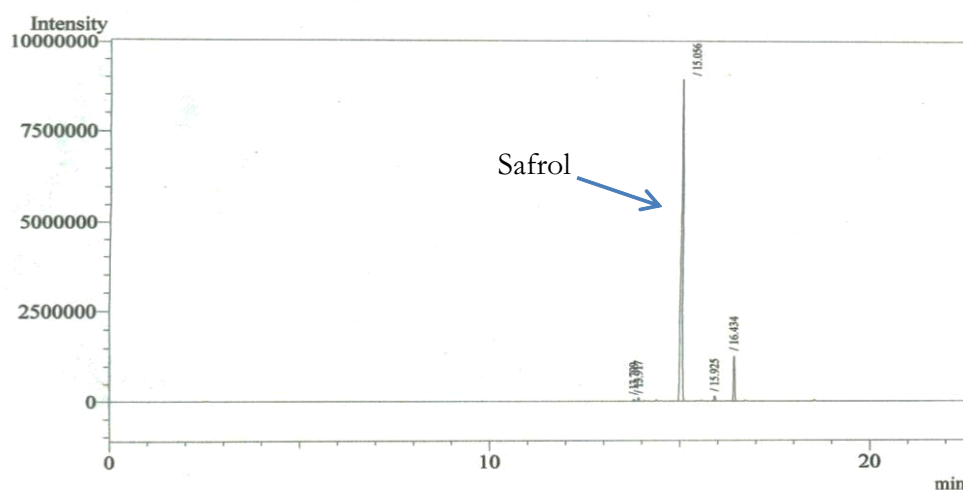
Safrol dapat dipisahkan dari campuran dengan menggunakan pereaksi basa NaOH, dimana eugenol dan komponen fenolik yang lain akan bereaksi dengan NaOH membentuk garam yang larut dalam air. Hasil reaksi akan terbentuk dua lapisan yang dapat dipisahkan. Lapisan safrol yang tidak larut dalam air berada pada bagian atas campuran. Safrol yang diperoleh kemudian dimurnikan dengan menggunakan sistem destilasi fraksinasi pengurangan tekanan.

Hasil destilasi fraksinasi pengurangan tekanan pada suhu 90-123°C/1 mmHg, diperoleh safrol pada fraksi II dengan rendemen 17,21%. Sifat-sifat dari safrol yang dihasilkan adalah berbentuk cairan bening, berbau harum, tidak larut dalam air

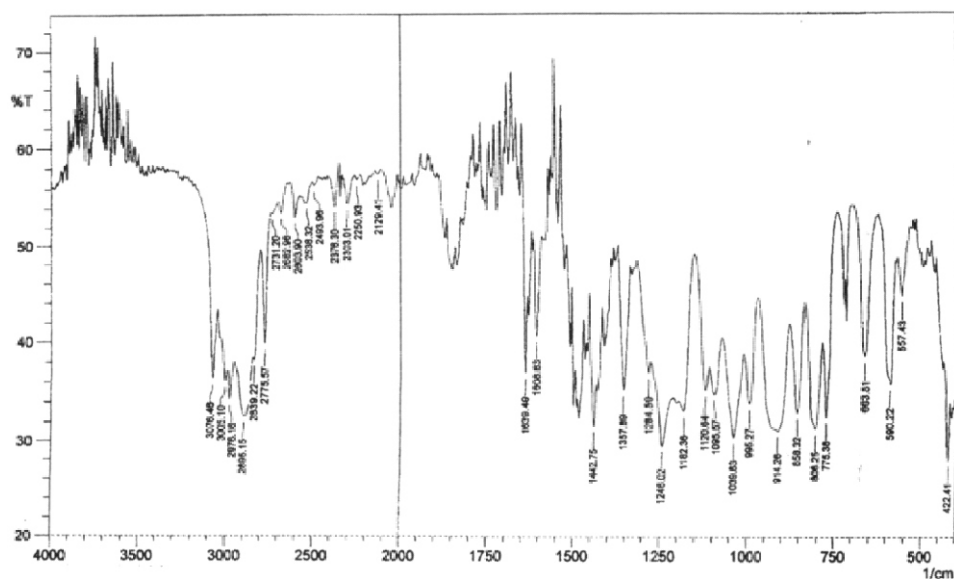
tetapi larut dalam etanol, kloroform dan eter (Gambar 1b). Analisis safrol dengan menggunakan kromatografi gas diperoleh safrol dengan kemurnian 89,186% (Gambar 4). Spektrum inframerah dari safrol (Gambar 5) menunjukkan pita serapan pada daerah 3000-2800  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan serapan  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ , hal ini diperkuat oleh munculnya serapan pada 1442,7  $\text{cm}^{-1}$  untuk  $-\text{CH}_2-$  (metilen). Serapan rentangan  $\text{C}=\text{C}$  aromatik muncul pada serapan 1608,5  $\text{cm}^{-1}$  dan didukung oleh serapan pada daerah 3150-3000  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan pita serapan untuk  $=\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (aromatik). Pita serapan pada daerah 1247,9  $\text{cm}^{-1}$  dan 1041,5  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan rentangan  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  (eter) didukung dengan pita masing-masing 916,1  $\text{cm}^{-1}$  dan 808,1  $\text{cm}^{-1}$ . Analisis safrol dan interpretasi spektrum  $^1\text{H-NMR}$ -60 MHz ( $\delta$  : ppm) adalah sebagai berikut:  $\delta = 3,2$  ppm ( $d$ ,  $-\text{CH}_2-$ ),  $\delta = 5,0$  ppm ( $d=\text{CH}_2$ ),  $\delta = 5,5-6,2$  ppm ( $m$ ,  $=\text{CH}-$ ),  $\delta = 5,9$  ppm ( $s$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), dan  $\delta = 6,8$  ppm ( $m$ , 3H Ar) (Gambar 6). Analisis safrol dengan menggunakan spektrum massa memberikan keterangan sebagai berikut ( $m/z$ ): 39, 51, 63, 77, 91, 104, 119, 131, dan 162 [ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ ] $^+$  (puncak dasar). Dari hasil identifikasi dapat disimpulkan bahwa produk yang dihasilkan merupakan safrol dengan berat molekul 162 g/mol dan struktur kimia seperti pada Gambar 3.



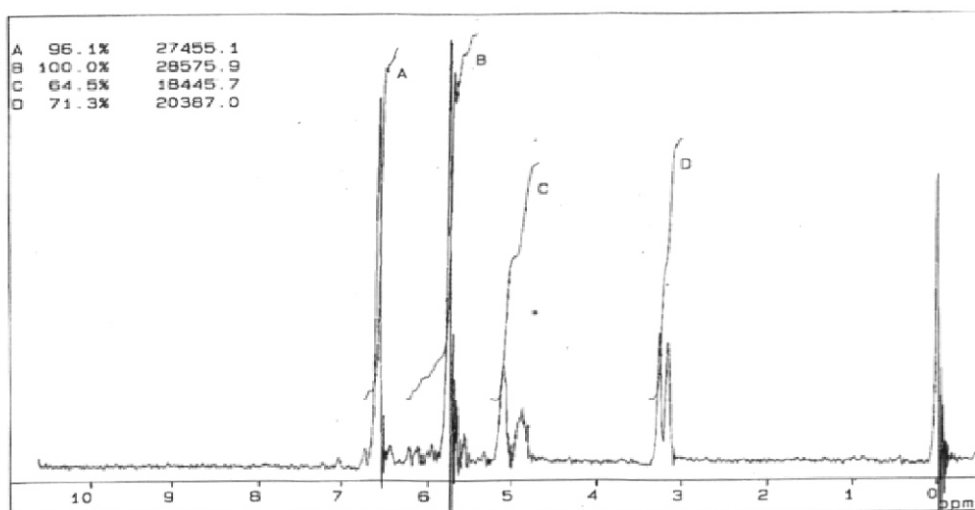
Gambar 3. Struktur kimia safrol  
*Figure 3. Chemical structure of safrole*



Gambar 4. Spektra GC safrol  
*Figure 4. GC spectra of safrole*



Gambar 5. Spektra FTIR safrol  
*Figure 5. FTIR spectra of safrole*



Gambar 6. Spektra <sup>1</sup>H-NMR safrol  
*Figure 6. <sup>1</sup>H-NMR spectra of safrole*

### C. Isomerisasi Safrol

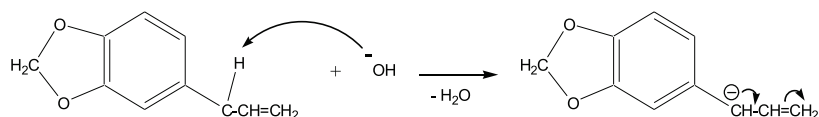
Isomerisasi safrol menjadi isosafrol dapat dilakukan pada sistem tanpa pelarut dengan menggunakan KOH pada suhu 120°C selama 8 jam dan diperoleh rendemen 77,56%. Sifat-sifat yang dihasilkan isosafrol adalah cairan kuning muda kental dan berbau harum (Gambar 1c). Safrol dapat dikonversi menjadi isosafrol dengan menggunakan reaksi isomerisasi menggunakan katalis basa (Gimeno, Besacier, Bottex, Pujourdy, & Thozet, 2005). Safrol akan mengalami perubahan struktur karena pengaruh basa,

sehingga akan terjadi perpindahan ikatan rangkap dari rantai lurus ke arah mendekati cincin benzen dalam posisi terkonjugasi (Sastrohamidjojo, 2004). Mekanisme reaksi isomerisasi safrol melalui zat antara karbokation yang merupakan penentu laju reaksi dan menentukan produk isomer yang terbentuk (Cox, Klass, Morey, & Pigouy, 2008). Mekanisme yang terjadi diperkirakan adalah sebagai berikut: Tahap pertama adalah pengambilan atom H $\alpha$  alil oleh basa sehingga terbentuk karbanion yang terstabilkan oleh pengaruh resonansi (Gambar 7).

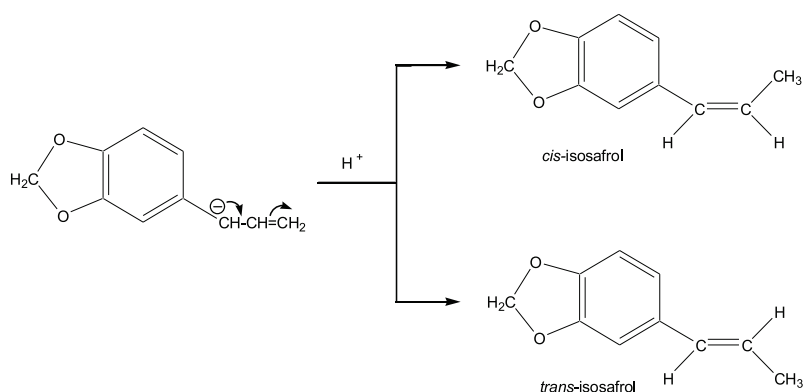
Tahap kedua adalah perpindahan ikatan rangkap dilanjutkan dengan protonasi menghasilkan dua kemungkinan struktur yaitu *cis*-isosaflrol dan *trans*-isosaflrol (Gambar 8).

Analisis dengan menggunakan kromatografi gas (Gambar 9) diperoleh *cis*-isosaflrol pada puncak ke-3 dengan waktu retensi 3,375 menit (15,40%) dan *trans*-isosaflrol pada puncak ke-5

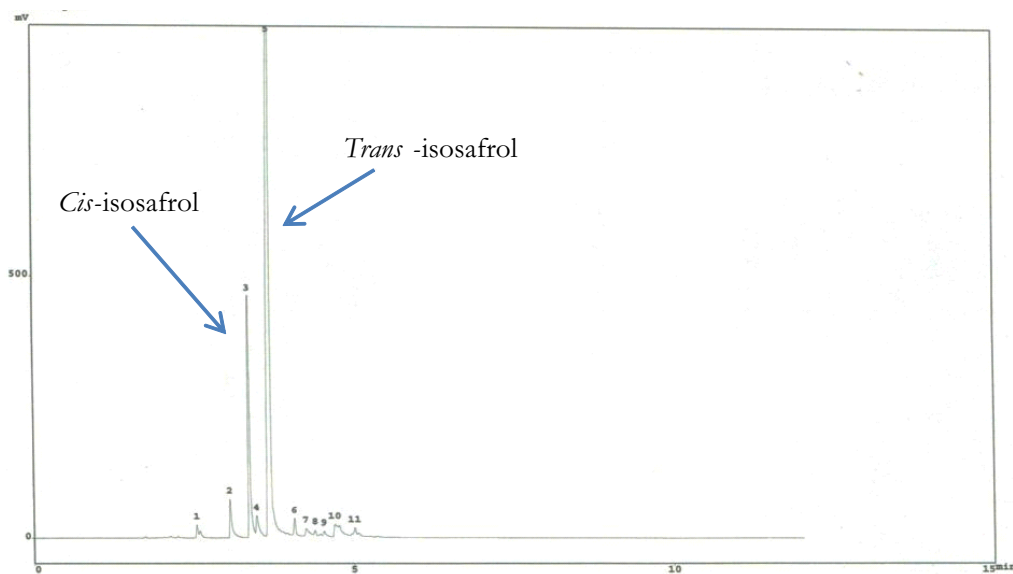
dengan waktu retensi 3,700 menit (69,34%). Isomerisasi *trans*-isosaflrol lebih stabil bila dibandingkan dengan *cis*-isosaflrol. Spektrum inframerah dari isosaflrol (Gambar 10) menunjukkan serapan pada daerah 3000-2800  $\text{cm}^{-1}$  yang merupakan serapan  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ . serapan rentangan  $\text{C}=\text{C}$  aromatik muncul pada 1608,5  $\text{cm}^{-1}$ . Pita serapan  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (aromatik) muncul pada daerah



**Gambar 7. Mekanisme tahap 1, reaksi isomerisasi**  
**Figure 7. Mechanism of phase 1, isomerization reaction**



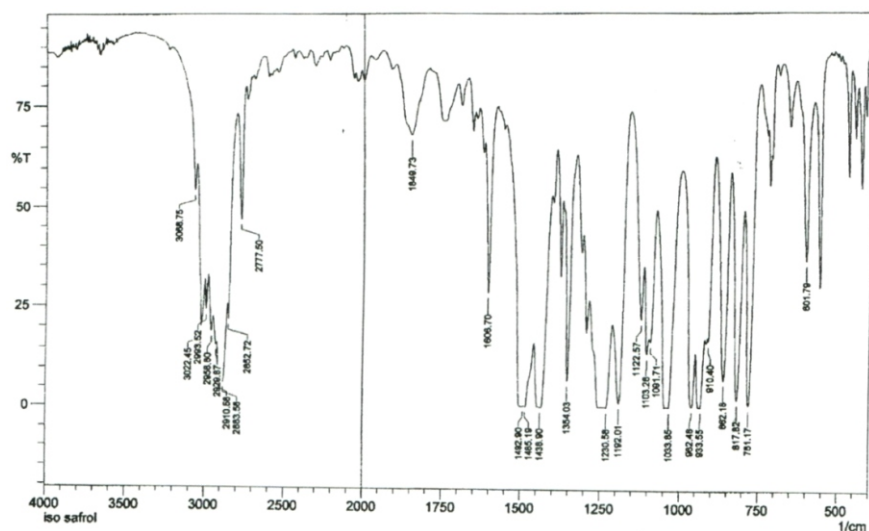
**Gambar 8. Mekanisme tahap 2, reaksi isomerisasi**  
**Figure 8. Mechanism of phase 2, isomerization reaction**



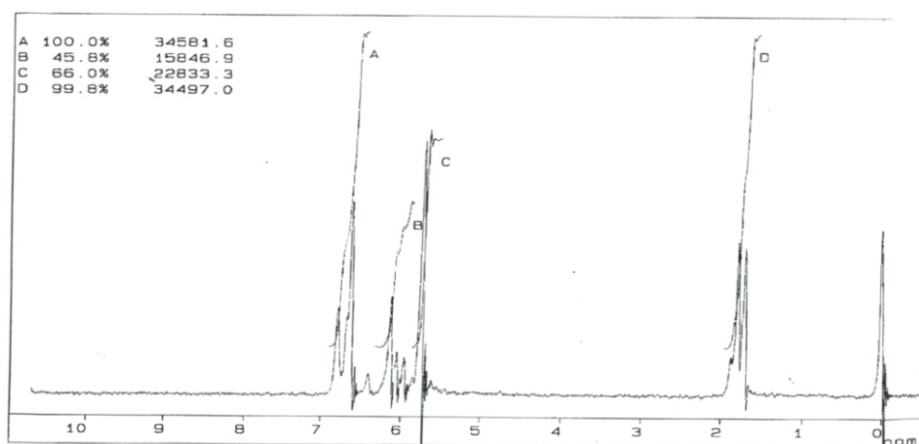
**Gambar 9. Spektra GC isosaflrol**  
**Figure 9. GC spectra of isosaflrol**

3150 – 3000  $\text{cm}^{-1}$ . Kesimpulan ini didukung oleh adanya pita tajam dengan kekuatan sedang pada 1490,9  $\text{cm}^{-1}$ . Serapan pada 1247,9–1091,6  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan rentangan C-O-C. Analisis dengan  $^1\text{H-NMR}$ -60 MHz ( $\delta$  : ppm) adalah sebagai berikut:  $\delta = 1,8$  ppm ( $d$ , -CH<sub>2</sub>),  $\delta = 5,9$  ppm ( $s$ , -O-

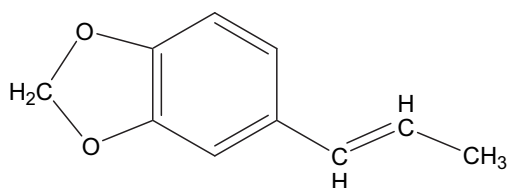
CH<sub>2</sub>-O-),  $\delta = 6,3$  ppm ( $d$ , -CH=), dan  $\delta = 6,7 - 6,9$  ppm ( $d$ , H Ar) (Gambar 11). Dari hasil identifikasi dapat disimpulkan bahwa produk yang dihasilkan merupakan isosafrol dan struktur kimia seperti pada Gambar 12.



Gambar 10. Spektra FTIR isosafrol  
Figure 10. FTIR spectra of isosafrole



Gambar 11. Spektra  $^1\text{H-NMR}$  isosafrol  
Figure 11.  $^1\text{H-NMR}$  spectra of isosafrole



Gambar 12. Struktur kimia isosafrol  
Figure 12. Chemical structure of isosafrole

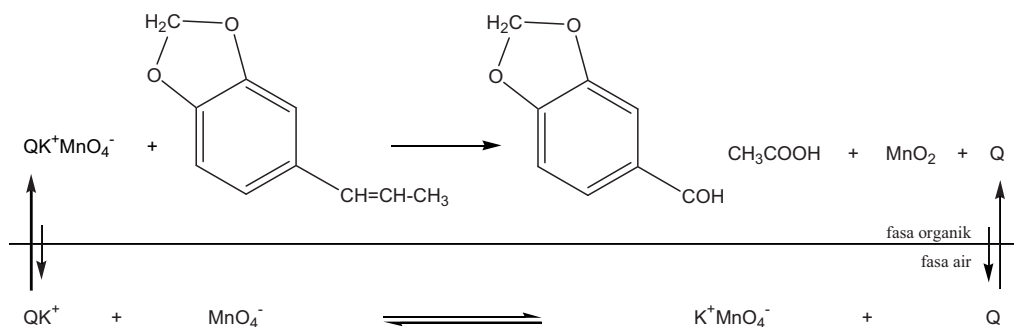


## D. Sintesis Piperonal

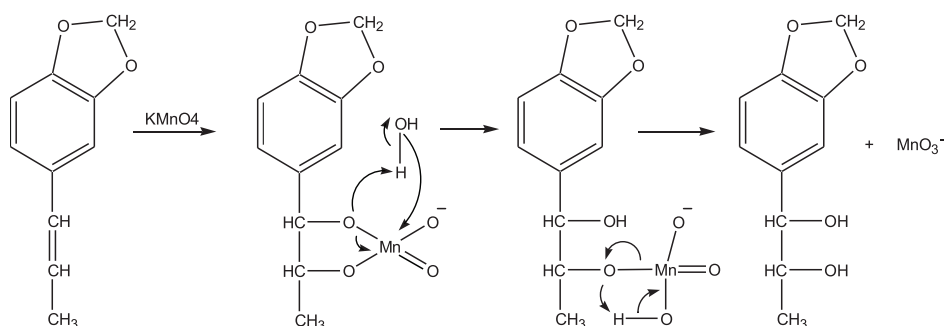
Reaksi sintesis piperonal atau disebut juga oksidasi ikatan rangkap yang terdapat pada gugus alil dalam isosafrol. Oksidasi dapat dilakukan dengan menggunakan kalium permanganat dalam suasana asam dengan bantuan katalis transfer fasa polisorbit (tween 80). Tujuan penggunaan tween 80 yaitu untuk meningkatkan hasil reaksi antara isosafrol dan kalium permanganat dalam sistem dua fasa yaitu fasa air dan fasa organik (diklorometan). Kedua lapisan tersebut tidak dapat bercampur sehingga reaksi hanya terjadi pada daerah antara permukaan kedua lapisan tersebut. Kalium permanganat larut dalam air sehingga akan berada dalam fasa air sedangkan isosafrol larut dalam diklorometan dan akan berada dalam fasa organik. Ion permanganat akan terdistribusi pada fasa organik dengan kemampuan rendah, sehingga KTF tween 80 akan memindahkan ion  $\text{MnO}_4^-$  dari fasa air ke fasa

organik. Dengan demikian reaksi akan terjadi pada fasa organik maupun pada daerah antar permukaan kedua lapisan.

Adanya oksigen pada rantai polimer ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) pada KTF tween 80 mampu menangkap kation  $\text{K}^+$  dari garam  $\text{KMnO}_4$ . Anion  $\text{MnO}_4^-$  akan terikat di sekitar  $\text{K}^+$  yang terperangkap oksigen pada rantai polimer dan akhirnya terbawa dalam fasa organik dan reaksi oksidasi akan terjadi. Penggunaan asam asetat glasial adalah sebagai pelarut katalis tween 80, hal ini dimaksudkan untuk menambahkan kelarutan dari KTF tween 80 sehingga semakin banyak katalis yang larut dalam fasa organik maka semakin banyak juga  $\text{KMnO}_4$  yang ikut terlarut dalam fasa organik. Dengan demikian reaksi oksidasi isosafrol akan menghasilkan hasil yang maksimal. Reaksi oksidasi isosafrol menjadi piperonal dengan adanya KTF tween 80 (Q) dapat dilihat pada Gambar 13.



Gambar 13. Reaksi oksidasi isosafrol menjadi piperonal dengan bantuan KTF  
 Figure 13. The oxidation reaction of iso-safrole to produce piperonal with KTF



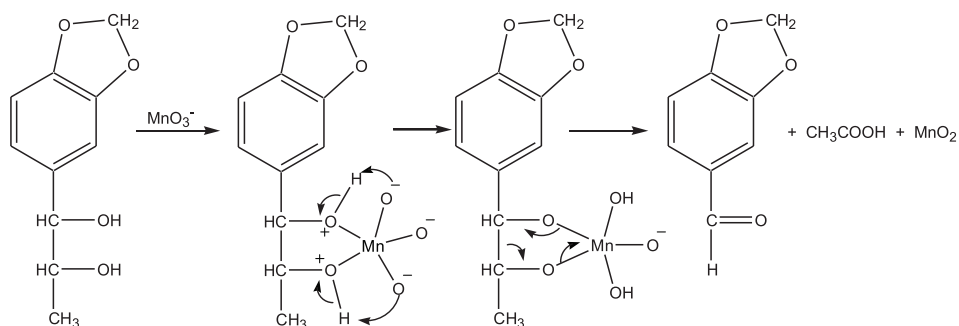
Gambar 14. Mekanisme reaksi sintesis piperonal tahap 1  
 Figure 14. The mechanism of the synthesis reaction of piperonal stage 1

Penambahan kalium permanganat sebagai oksidator dilakukan secara bertahap agar reaksi dapat terkendali karena reaksi bersifat eksotermis dan suhu dipertahankan di bawah  $30^{\circ}\text{C}$  untuk mencegah terjadinya oksidasi lebih lanjut menjadi karboksilat yang tidak diharapkan. Reaksi oksidasi dibagi menjadi 2 kelompok yaitu oksidasi ikatan  $\pi$  tanpa pemutusan ikatan  $\sigma$  dan pemutusan ikatan  $\pi$  dengan pemutusan ikatan  $\sigma$  (Fessenden & Fessenden, 1992). Oksidasi ikatan rangkap pada alkena  $\text{KMnO}_4$  encer akan menghasilkan diol. Kedua gugus OH pada senyawa diol terletak pada sisi yang sama dan mekanisme reaksi melalui bentuk ester siklik mangan (Morrison, 1987). Mekanisme reaksi oksidasi isosafrol dipekirakan seperti Gambar 14.

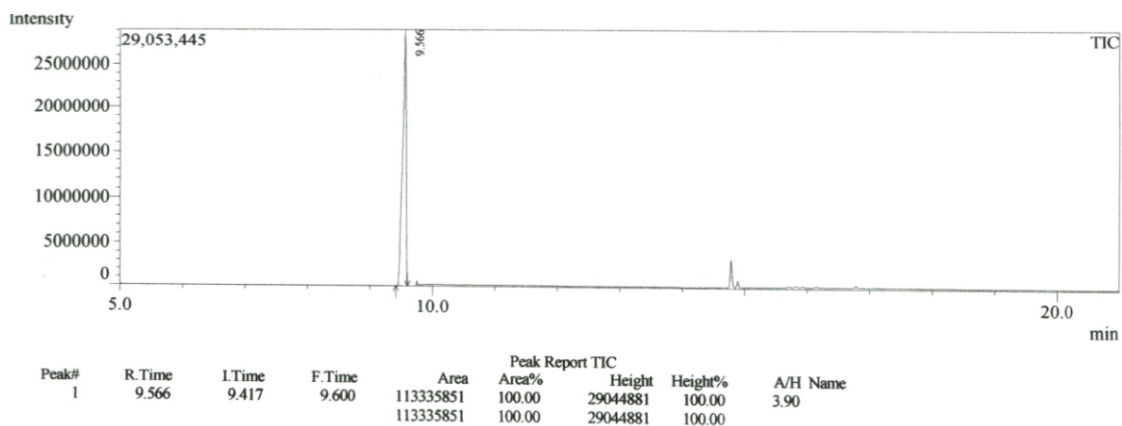
Diol yang dihasilkan kemudian mengalami oksidasi lanjutan menghasilkan piperonal dan endapan  $\text{MnO}_2$  (Gambar 15). Proses penyaringan endapan  $\text{MnO}_2$  dilakukan dengan menggunakan bantuan vakum agar dapat diperoleh produk yang

lebih maksimum. Untuk memperoleh piperonal dengan kemurnian tinggi dapat dilakukan dengan cara menambahkan basa  $\text{NaOH}$  dengan tujuan untuk mengubah asam karboksilat (asam piperonal yang mungkin terjadi) menjadi natrium karboksilat yang larut dalam air. Dengan demikian piperonal dapat diperoleh dalam keadaan yang lebih murni.

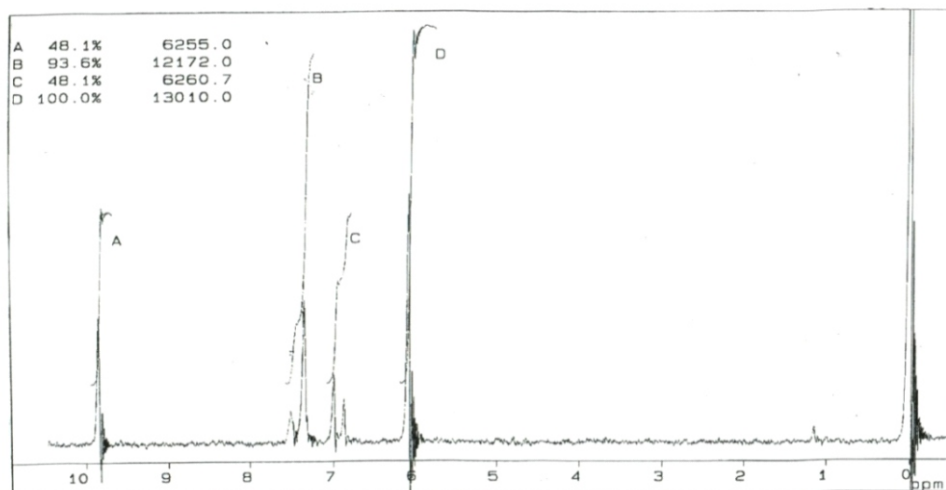
Sifat piperonal yang dihasilkan berupa kristal putih (Gambar 1e) dan berbau harum, tidak larut dalam air tetapi larut dalam metanol ( $t_b = 50,1^{\circ}\text{C}$ ). Hasil rekristalisasi dengan menggunakan metanol diperoleh piperonal dengan rendemen 65,63 % dan kemurnian 100% (Gambar 16). Spektrum inframerah dari piperonal diperoleh adanya rentangan  $\text{C}=\text{C}$  aromatik yang muncul pada serapan  $1604,7\text{ cm}^{-1}$  didukung oleh serapan diatas  $3000\text{ cm}^{-1}$  sebagai serapan  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (aromatik). Daerah serapan antara  $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya serapan  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  yang diperkuat oleh adanya serapan  $1448,9\text{ cm}^{-1}$  dan



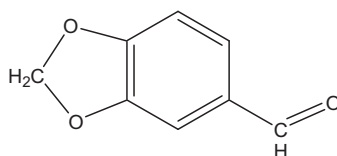
**Gambar 15. Mekanisme reaksi sintesis piperonal tahap 2**  
**Figure 15. The mechanism of the synthesis reaction of piperonal stage 2**



**Gambar 16. Spektra GC piperonal**  
**Figure 16. GC spectra of piperonal**



**Gambar 17. Spektra  $^1\text{H}$ -NMR piperonal**  
**Figure 17.  $^1\text{H}$ -NMR spectra of piperonal**



**Gambar 18. Struktur kimia piperonal**  
**Figure 18. Chemical structure of piperonal**

$1357,8\text{ cm}^{-1}$  untuk gugus metilen ( $-\text{CH}_2-$ ). Gugus aldehyd ditunjukkan oleh adanya serapan lemah kembar pada daerah  $2711,7\text{ cm}^{-1}$  dan  $2781,2\text{ cm}^{-1}$  yang sangat khas untuk senyawa aldehyd. Hal ini diperkuat oleh serapan  $1689,5\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus karbonil. Pita serapan  $1249,8\text{ cm}^{-1}$ ,  $1099,3\text{ cm}^{-1}$  dan  $1037,6\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan senyawa eter ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). Selain itu hilangnya ikatan rangkap pada isosafrol ditandai dengan hilangnya serapan pada daerah  $962,4\text{ cm}^{-1}$ .

Analisis piperonal dengan  $^1\text{H}$ -NMR menghasilkan spektrum dengan puncak ( $\delta$ ) sebagai berikut (ppm):  $\delta = 5,9\text{ ppm}$  ( $d$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ),  $\delta = 6,9\text{ ppm}$  ( $d$ ,  $1\text{H Ar}$ ),  $\delta = 7,2\text{ ppm}$  ( $d$ ,  $2\text{H Ar}$ ), dan  $\delta = 9,9\text{ ppm}$  ( $d$ ,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Petunjuk dari data  $^1\text{H}$ -NMR yang merupakan petunjuk kuat terjadinya oksidasi pada ikatan rangkap isosafrol adalah puncak  $\delta = 9,9\text{ ppm}$  yang merupakan proton aldehyd yang tidak terlindungi karena efek induksi dari atom oksigen karbonil yang bersifat elektronegatif (Gambar 17). Dari hasil identifikasi dapat disimpulkan bahwa produk yang dihasilkan merupakan piperonal dengan berat molekul  $150\text{ g/mol}$  dan struktur kimia seperti pada Gambar 18.

## IV. KESIMPULAN

### A. Kesimpulan

Prekursor obat kanker analog kurkumin dapat disintesis dari pohon kulit lawang (*Cinnamomum culilawan* Blume) dengan beberapa tahapan antara lain isolasi minyak atsiri ( $0,94\%$ ), isolasi safrol ( $17,21\%$ ), isomerisasi ( $77,56\%$ ) dan oksidasi isosafrol diperoleh piperonal  $65,63\%$ .

### B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang ada, maka perlu dilakukan optimasi proses untuk tahapan isolasi minyak atsiri, tahapan proses isolasi safrol dari minyak kulit lawang, tahapan isomerisasi safrol dan tahapan oksidasi guna meningkatkan rendemen hasil.

## DAFTAR PUSTAKA

Anand, P., Chitra. S., Sonia, J., Kunnumakkara, A.B., & Aggarwal, B.B. (2008). Curcumin

- and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Letter*, 267, 133–164.
- Bezerra, B.D., Castro, F.O., Alves, A.P.N.N., Pessoa, C., Moraes, M.O., Silveira, E.R., Lima, M.A.S., Elmiro, F.J.M., & Costa-Lotufo, L.V. (2006). In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 by pipartine and piperine, two alkaloid amides from piper. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39, 801-807.
- Cox, M., & Klass, G. (2006). Synthesis by-products from the Wacker oxidation of safrole in methanol using r-benzoquinone and palladium chloride. *Forensic Science International*, 164, 138–147.
- Cox, M., Klass, G., Morey, S., & Pigou, P. (2008). Chemical markers from the peracid oxidation of isosafrole. *Forensic Science International*, 179, 44-53.
- Fessenden, R.J.D., & Fessenden, J.S. (1992). *Kimia organik*. (Jilid I, Edisi Ketiga). Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Gimeno, P., Besacier, F., Bottex, M., Dujourdy, L., & Thozet, H.C. (2005). A study of impurities in intermediates and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) samples produced via reductive amination routes. *Forensic Science International*, 155, 141–157.
- Johnson, J.J. & Mukhtar, H. (2007). Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Letters*, 255, 170–181.
- Kapelle, I.B.D., & Rosmawati. (2010). Sintesis khalkon 3-(3",4"-metilendioksi)-2"hidroksifenil prop-2-enon dari minyak kulit lawang. *Journal of Pharmaceutical Science "Media Farmasi"*, 9, 57-67.
- Ketaren, S. (1985). *Pengantar teknologi minyak atsiri*. Jakarta : Balai Pustaka.
- Morrison, B. (1987). *Organic chemistry*. New York: Allyn and Bacon, Inc.
- Moorthi, C., & Kathiresan, K. (2013). Curcumin–piperine/curcumin–quercetin/curcumin–silibinin dual drug-loaded nanoparticulate combination therapy: A novel approach to target and treat multi-drug-resistant cancers. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*, 7, 15–20.
- Qian, Y., Zhong, P., Liang, D., Xu, Z., Skibba, M., & Zeng, C. (2015). A newly designed curcumin analog y20 mitigates cardiac injury via anti-inflammatory and antioxidant actions in obese rats. *PLoS ONE*, 10(3), e0120215.
- Sastrohamidjojo, H. (2004). *Kimia minyak atsiri*. Yogyakarta: UGM Press.
- Soliman, G. (2005). Effect of curcumin, mixture of curcumin and piperine and curcumin (turmeric) on lipid profile of normal and hyperlipidemic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 21, 145–161.
- Stojanovska, N., Fu, S., Tahtouh, M., Kelly, T., Beavis, A., & Kirkbride, K.P. (2013). A review of impurity profiling and synthetic route of manufacture of methylamphetamine, 3,4-methylenedioxymethylamphetamine, amphetamine, dimethylamphetamine and p-methoxyamphetamine. *Forensic Science International*, 224, 8–26.
- Thomas, S.L., Zhao, J., Li, Z., Lou, B., Du, Y., Purcell, J., Snyder, J.P., Khuri, F.R., Liotta, D., & Fu, H. (2010). Activation of the p38 pathway by a novel monoketone curcumin analog, EF24, suggests a potential combination strategy. *Journal Biochemical Pharmacology*, 80, 1309–1316.
- Villegas, A.M., Catalan, L.E., Venegas, I.M., Garcia, J.V., & Altamirano, H.C. (2011). New catechol derivatives of safrole and their antiproliferative activity towards breast cancer cells. *Molecules*, 16, 4632-4641.
- Xiang, Y.M., Li, Y., Yin, H., & Zhang, J. (2012). Curcumin: updated molecular mechanisms and intervention targets in human lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 3959-3978.
- Yang, C.H., Yue, J., Sims, M., & Pfeffer, L.M. (2013). The curcumin analog EF24 targets NF-kB and miRNA-21, and has potent anticancer activity in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, 8(8), e71130.

- Zhao, C., Yang, J., Wang, Y., Liang, D., Yang, X., Li, X., Wu, J., Wu, X., Yang, S., Xiaokun, Li., & Liang, G. (2010). Synthesis of mono-carbonyl analogues of curcumin and their effects on inhibition of cytokine release in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 2388–2393.
- Zhang, Q., Zhong, Y., Yan, L.N., Sun, X., Gong, T., & Zhang, Z.R. (2011). Synthesis and preliminary evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents. *Journal Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 1010–1014.